平成 23 年度経済産業省委託事業

平成２３年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）

医療機器評価指標ガイドライン
画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）
開発ＷＧ報告書

平成２４年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所

平成 23 年度　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG 委員名簿

（敬称略、※座長）

※小畑　秀文	東京農工大学 大学院工学研究院　特別招聘教授
安藤　裕	放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院 病院長
鴛田　栄二	㈳日本画像医療システム工業会 法規・安全部会ソフトウェア委員会 副委員長 富士フイルム㈱ メディカルシステム事業部 事業部長附（医療政策グループ）
椎名　毅	京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻 教授
軸丸　幸彦	㈳日本画像医療システム工業会 法規・安全部会副部会長 ソフトウェア委員会 委員長 コニカミノルタエムジー㈱ 品質保証センター シニア アドバイザー
清水　昭伸	東京農工大学大学院　工学部電気電子工学科 准教授
中田　典生	東京慈恵会医科大学　放射線医学講座　准教授
縄野　繁	国際医療福祉大学 三田病院 放射線診断センター 教授
仁木　登	徳島大学大学院 ソシオテクノサイエンス研究部 教授
藤田　広志	岐阜大学大学院 医学系研究科 知能イメージ情報分野 教授
古川　浩	㈳日本画像医療システム工業会 法規・安全部会　部会長 東芝メディカルシステムズ㈱ 社長附
森山　紀之	国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長
諸岡　直樹	㈳日本画像医療システム工業会 法規・安全部会 副部会長（CAD-WG 主査） ㈱島津製作所 医用機器事業部 品質保証部 規格・製造品質管理グループ 課長
横井　英人	香川大学 医学部附属病院　医療情報部 教授

開発 WG 事務局

本間　一弘　産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門

坂無　英徳　産業技術総合研究所　情報技術研究部門
センサーコミュニケーション研究グループ

画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG 委員会開催日

第 1 回開発 WG 委員会
　開催日　平成 23 年 10 月 26 日　(水)
第 2 回開発 WG 委員会
　開催日　平成 23 年 11 月 24 日　(木)
第 3 回開発 WG 委員会
　開催日　平成 23 年 12 月 22 日　(木)
第 4 回開発 WG 委員会
　開催日　平成 24 年　1 月 26 日　(木)
第 5 回開発 WG 委員会
　開催日　平成 24 年　2 月 23 日　(木)

目　次

1. 当該技術分野の現状 1

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義 2

3. ガイドラインの検討過程 3
3.1 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG 委員会概要
3.2 再委託報告
3.3 総括

4. ガイドラインの検討結果 16

「コンピュータ診断支援装置の性能評価」の考え方 16
コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理
開発ガイドライン 2011（案） 28

5. 平成 23 年度の総括 37

参考資料 40
参考資料 1：CAD に対する開発ガイドラインと評価指標（全体図）
参考資料 2：コンピュータ診断支援装置に関する評価指標
参考資料 3：再委託報告書
参考資料 4：関連資料

1. 当該技術分野の現状

コンピュータで画像診断を支援するという基礎研究は 1960 年代には始まっており、当時は「自動診断」と言うネーミングが使われていた。胸部単純 X 線写真や胃二重造影写真の分野を中心に、欧米に負けず本邦から世界をリードするすばらしい多くの学術的な研究成果が発信されてきた。

一方、実用化面では、1998 年、世界最初のコンピュータ支援検出／診断（computer-aided detection/diagnosis; CAD）装置として、マンモグラフィ CAD 装置が米国の FDA（Food and Drug Administration, アメリカ食品医薬品局）の認可を得て発売されており、すでに 10 年以上の年月が経過している。現在の米国では、乳がん検診において年間 3800 万人の対象患者の半数以上はこの CAD 装置を用いて診断されると推定されている（販売台数は 1 万台規模）。マンモグラフィ CAD 装置に続いて、胸部単純 X 線写真、肺 CT、大腸 CT コロノスコピー、乳房 MR、前立腺 MR、乳房超音波の領域で FDA の認可を得て CAD 装置もしくはそれに類する商品（後者の 3 例はどちらかというとコンピュータ支援診断の範疇になる）が商用化されている。

本邦では、残念ながら薬事承認された商品はいまだにマンモグラフィ CAD 装置のみという現状であり、販売総数はいまだに 100 台未満と想定される。そのため、商用の CAD 装置を使った臨床評価に関する論文も、皆無に近いと言っても過言ではない。世界をリードできる技術力を古くから有しているにも関わらず、商用面でも学術的な臨床評価の面でも世界に大きな遅れをとってしまったのは、誠に残念な限りである。その理由の一つとして、本邦には薬事承認のための定まったガイドラインがこれまでになく、開発したシステムが、認証を経て製造販売に至らず、不必要な時間と費用を要していることが挙げられる。米国では、コンピュータ支援検出としての CAD 装置の承認基準を、2009 年 10 月に FDA の審査基準の見直しにあわせて厳しく設定したために、それ以降 CAD 開発に対する企業の意欲を大きく減退させ、その普及も大きく遅らせている悪因になっている。本邦ではそのようなことが起きないよう、CAD の本質を見極めたガイドラインの策定が関連する工業界から渇望されており、本開発 WG 委員会で協議を重ねてきた次第である。

本ガイドラインにより多くの商用化 CAD 装置が出現し、次の 10 年で CAD 装置の商用化が活況を呈するような状況になり、世界をリードするようになることを願ってやまない。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

1998 年、世界で最初に米国において医療機器として FDA に認可されたマンモグラフィ CAD（Computer-Aided Detection/Diagnosis）装置は、検診に保険適用が認められたことも加わって普及が目覚ましい。既に１万台を超える CAD 装置が臨床に使用され、医師の診断支援のツールとして高い評価が得られている。最近では乳房以外の部位に対応した CAD ソフトウェアの実用化が進むのに伴い、米国 FDA が CAD ソフトウェア用のガイドラインを策定し、CAD ソフトウェアを開発する大学や企業の研究機関へのサービスを提供している。

一方、日本では、医療機器のイノベーションとしての代表的な技術の一環に位置づけられている CAD 装置は、診断医から高い評価を得ていながら、米国に対して約 10 年も市場導入が遅れているとみられている。2010 年 12 月の時点で国内でのマンモグラフィ CAD 装置の導入施設が 100 に達しない状況である。2000 年 1 月 31 日にフィルムマンモグラフィ CAD 装置が薬事承認されたが、画質・その他の要因であまり普及せず、2007 年 4 月 9 日にデジタルマンモグラフィ CAD 装置が、また 2007 年 12 月 4 日、2010 年 3 月 17 日及び、2010 年 5 月 21 日に国内企業がマンモグラフィ CAD 装置の薬事認可を取得したのみである。このように、CAD 装置に関する薬事承認事例がまだ 5 件（2011 年 3 月現在）と非常に少ない理由として、日本国内ではソフトウェアに関する薬事法での取扱いが不明確な状況の中、CAD 装置の定義が定まっていない実情が挙げられる。また、これまでの承認事例では CAD 装置の薬事承認申請期間が約 3 年と時間がかかっており、薬事認可を取得した段階ではソフトウェアが陳腐化してしまっているという問題もある。その上、ソフトウェアの開発費と薬事申請に多額の経費がかかる問題のために、中小企業はもちろんのこと大企業でも医療機器としての CAD 装置の商品化を躊躇している。

このような厳しい状況下にあるにも関わらず、各大学の研究室や医療機器関連企業及びソフトウェアベンチャー企業等の研究開発部門では、将来性を見越して新たな CAD 装置の開発を試みている。装置も X 線撮影装置から X-CT、USI、MRI、PET/CT、眼底カメラ、及びカプセル内視鏡等と、また対象部位においても、これまでの乳房から肺、大腸、肝臓、膵臓、脳神経、前立腺、歯科パノラマ、及び病理等、多岐にわたった CAD 装置の研究・開発が進められている。

これらの実情を鑑み、日本の医療機器産業の活性化を考慮し、当開発ワーキンググループ(WG)委員会では､医療機器としての価値を認められているCAD装置としての効果･効能を謳える｢CADソフトウェア＋ハードウェア」のシステム、並びに将来ソフトウェアの単独医療機器が設定された場合を想定し、「CAD ソフトウェア」も念頭において、各企業がそれらを医療機器市場に早急に導入できるよう、製品開発と薬事申請を行ないやすくすることを目的として本ガイドラインを策定することとした。

3. ガイドラインの検討過程

CADx（コンピュータ診断支援）ソフトウェアを開発するために必要な評価方法などを技術的に規定することを目的に、国内の専門家を委員とする開発ワーキンググループ委員会を設置し、委員会を 5 回 （10 月 26 日、11 月 24 日、12 月 22 日、1 月 26 日、2 月 23 日）開催して、種々の検討を行った。その過程における議論を踏まえ、CADx の技術的評価のための基本方針をまとめた。ここでは、「コンピュータ検出支援(CADe : Computer Aided Detection)」、「コンピュータ診断支援 CADx（Computer Aided Diagnosis）」及びこれらに対するソフトウェアの設計・開発管理に関して検討した。CAD 装置は CADe と CADx の総称とする。

3.1 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG 委員会概要

3.1.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 10 月 26 日 (水)　17:00～19:30

(2) 配布資料

資料 1－1：開発 WG 委員名簿
資料 1－2：事業の概要
資料 1－3：CAD に関連して策定すべきガイドラインの全体構成（案）
資料 1－4：審査ＷＧにより策定された審査ガイドライン（評価指標（案））
資料 1－5：開発ガイドライン（CADx）目次構成（案）

(3) 出席者

委員： 小畑 秀文、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、仁木 登、
藤田 広志、森山 紀之、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、古川 浩、諸岡 直樹
経済産業省：村上 一徳
国立医薬品食品衛生研究所：葩島 由二、植松 美幸
医薬品医療機器総合機構：池田 潔
事務局：本間 一弘、坂無 英徳（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①座長選任

・座長に小畑委員（東京農工大学）を、副座長に森山委員（国立がん研究センター）を選任する。

②今年度の方針

・今年は CADx の開発ガイドラインの策定を目標として議論する。
・開発ガイドラインは、昨年度において取り纏められた審査ガイドライン（案）を参考に、これに対して開発に必要な指針を技術的側面から規定することを骨子とする。
・CADx はモダリティと対象部位により技術的内容が異なることから、対象を例示し、技術

的に分類して開発ガイドラインを策定することとする。

③調査依頼

・検討すべきモダリティと対象部位、評価方法などの案に関して、11 月 12 日までに事務局へ提出し、次回の開発 WG 委員会にて審議する。

④その他

・ CAD 装置の性能の評価に必要な臨床データ収集代替法としては、電子ファントムや画像 DB などが候補となる。これらを作製する際の設計指針、仕様、作成方法などを骨子としてガイドライン化を検討する。

本件に関しては、データ収集、シミュレーションなどの実証を必要とすることから、外部機関に検討を依頼する。結果に関して本開発 WG 委員会にて審議する。

(5) 今後の予定

第 2 回開発 WG 委員会を 11 月 24 日（木）16:00-18:00 に開催する。

第 3 回開発 WG 委員会を 12 月 22 日（木）16:30-18:30 に開催する。

3.1.2 第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 11 月 24 日 (木) 16:00〜18:15

(2) 配布資料

資料 2−1：平成 23 年度　第 1 回画像診断分野・コンピュータ診断支援装置
開発ワーキンググループ委員会 議事録（案）

資料 2−2：開発 WG 委員名簿（11 月 24 日現在）

資料 2−3：第 8 回 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会　議事次第および参考資料

資料 2−4：CADx の品質管理ガイドライン作成の考え方

資料 2−5：CADx の適用事例

参考資料 2−1：平成 21 年度 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）
開発 WG 報告書（抜粋）

(3)出席者

委員： 小畑 秀文、安藤 裕、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、
仁木 登、藤田 広志、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、古川 浩、諸岡 直樹

経済産業省：村上 一徳

事務局：本間 一弘、坂無 英徳、山岸 正裕（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①事務局からのお知らせ

➢ 資料2−3を用いて、第8回厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会の報告がなされた。

- ✧ 「IT を用いた遠隔医療や単独で診断支援機能を有するソフトウェアなど従来の既成概念で包括できないものについて位置づけの明確化」に関して説明がなされた。

➢ 審査ガイドラインのパブコメが終了し、意見を集約中である。

- ✧ 薬事審議会で承認されれば通知が出される予定である。

②CADx の適用事例に関する検討

➢ CADx の FDA 認可事例は現段階ではなし。

➢ ガイドラインの編集方針について

- ✧ モダリティや部位について個別に言及するのではなく、可能な限り包括的・全般的な内容で記述することとする。

➢ 資料 2－5 に記載の「抽出すべき特徴」について

- ✧ CADx における診断アルゴリズムは医師が診断を行う時の読影法に必ずしも沿う必要はない。
- ✧ 評価用 DB の各画像に対して医師による診断結果を付す際に、どのような診断基準に基づいているかを明確にすることが必要である。

➢ ガイドライン骨子案に記載の「安全性」について

- ✧ 医学的な安全性のことではなく､システムの品質管理に関する記述を想定する。

➢ ガイドライン骨子案に記載の「禁忌事項」について

- ✧ 想定する使用者、組み合わせて用いられるモダリティ、個人情報保護への配慮について言及する。

③ガイドラインの執筆分担

➢ 座長の決定のもと、ガイドラインを執筆分担する。

④話題提供者

➢ Dr. Petrick Nick と Dr. H. P. Chen に、藤田委員が来日の可能性について問い合わせる。

(5)今後の予定

➢ 第 3 回開発 WG 委員会を平成 23 年 12 月 22 日（木）16:00-18:00 に開催する。

➢ 第 4 回開発 WG 委員会を平成 24 年 1 月中に開催する。日程は調整する。

3.1.3 第 3 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 12 月 22 日 (木) 16:00～18:15

(2) 配布資料

資料 3－1 ：第 2 回開発 WG 議事録（案）

資料 3－2 :「コンピュータ診断支援装置の性能評価」開発ガイドライン 2011（案）

資料 3－3 :「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改定案

(3)出席者

委員： 小畑 秀文、安藤 裕、清水 昭伸、中田 典生、仁木 登、藤田 広志、
横井 英人、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、古川 浩、諸岡 直樹
経済産業省：村上 一徳
医薬品医療機器総合機構：池田 潔
事務局：本間 一弘、坂無 英徳、山岸 正裕（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①前回議事録案の確認

- ４．議事（２）「CADx の適用事例に関する検討」にある“用いられる特徴量や処理プロセスについては公開すべきものとする。”という記述を、特許出願中などの場合を考慮し、さらに薬事申請書類に記載した情報は公表されないことを踏まえて修正する必要があるため、JIRA 所属の委員が文案を検討する。

②CADx に関する性能評価のための開発ガイドライン（案）の検討

- 各委員が分担執筆した箇所について議論が行われた。主な質疑応答は下記の通り。

(A) CADx 性能評価のための技術的指針

- モダリティという表現は医用画像診断装置（X 線、CT、MR、US 等）で使用している表現なので、他の装置の表現と区別して扱った方がよい。
- CAD の使用目的は基本的にはヒューマンエラー防止と考えている。
- 電子ファントムの米国での状況について確認した結果、CAD ソフトウェアの同種の A,B,C 社製品等を比較するための位置づけとしたファントムであり、現状では人体病状に適応するレベルには達していない。

(B) §3.1「システムの特性や仕様の明確化」について

- ここでの診断基準とは、CADx が分類やグレード等を出力する際の拠り所として用いた尺度という意味として扱われているが、病気の良悪性の鑑別ではない。
- 本ガイドライン本文中に、学会が認定し公表している診断基準やその入手先を例示する。

(C) §3.2「画像に関する仕様および医師による診断情報（あるいは病理診断結果）」について

- ここでの正解率とは、厚労省の認可基準を記載するという意味ではない。
- システムの性能評価指標の信頼性を検証することは、固定されたベンチマーク問題が存在しない現状では非常に困難である。ガイドラインにおいて検討することが望まれる。
- 使用目的がスクリーニングである場合と精査する場合とで、システムの感度パラメータや撮影条件を変更して使用するので、性能指標を一意に定めるのは困難である。後述の評価方法とも併せて、システムの使われ方を考慮した性能指標を検討する。

(D) §3.3「評価方法」について

- 本事業が継続している間は、継続的に本ガイドラインの見直し作業を実施する。事業終了後に責任を持ってメンテナンスしてもらうため、政府による通知、PMDA での審査基準、評価方法の標準化、学会等への移管などの方策を検討する必要がある。
- この節のみならず、本ガイドラインが今後の科学技術の発展に伴って改訂されるべきであることを、あらたに「本評価指標の位置づけ」に関する節を設けてそこに明記する。
- 表１の 4)類似症例検索の順位など（順序尺度）を出力する場合についての欄に記載している「類似症例検索など」の扱いについては、CADx を使用して効果がある場合には記載し、ただ単なる検索機能のみであれば削除する。
- 類似画像検索は狭義の CADx に必須の機能ではなく、その結果を用いることにより医師の診断精度が向上すると申請書に謳われていなければ薬事審査対象ではないので、順位(順序尺度)を出力する場合の性能評価方法に関する記述は少なくとも一部削除する。
- 「評価項目」については、説明文書を加えることとする。
- CADx が存在すべき意義について整理記載する必要がある。

(E) §3.4「利用環境」、§3.5「特記事項」、§3.6「安全性・品質管理」、§3.7「禁忌事項・注意事項」について

- 「利用環境」については、厚労省医療施設向けガイダンスから引用する。
- 「安全性・品質管理」については、今回の性能評価に関する記載内容を加味してまとめる。
- 「禁忌事項・注意事項」についは次回までに確認の上、文章で記載する。

(F) 全体について

- 今回の議論を踏まえて内容を加筆・修正し、次回会合にて詳しい議論を行う。

③CADx に関する品質管理ガイドラインの検討

CADe と CADx との両用ガイドラインとして検討している。

④宿題の提出締切日は 2012/1/20(金)とする。

(5)今後の予定

第 4 回開発 WG 委員会を平成 24 年 1 月 26 日（木）に開催する。

3.1.4 第 4 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 24 年 1 月 26 日 (木) 17:00～19:20

(2) 配布資料

資料 4－1：第 3 回開発 WG 議事録（案）

資料 4−2 :「コンピュータ診断支援装置の性能評価」開発ガイドライン 2011（案）
資料 4−3 :「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改訂案
資料 4−4：平成 23 年度 CAD 開発 WG 報告書（骨子案）
参考資料 4−1：医療情報システムの安全管理に関するガイドライン

(3)出席者

委員： 小畑 秀文、安藤 裕、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、
仁木 登、藤田 広志、横井 英人、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、諸岡 直樹
経済産業省：村上 一徳
医薬品医療機器総合機構：池田 潔
事務局：本間 一弘、坂無 英徳、山岸 正裕（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①第 3 回議事録における修正について

- ４．議事（２）「資料 2-5 に記載の『抽出すべき特徴』について」に書かれていた「用いられる特徴量や処理プロセスについては公開するものとする」という部分を削除する。

②平成 23 年度 CAD 開発 WG 報告書（骨子案）

(A)事務局より下記の点について説明があった：

- §1「当該技術分野の概要」、§2「当該技術分野におけるガイドライン策定の意義」については、事務局が作成。昨年度の内容を必要に応じて若干修正する。
- §3「ガイドラインの検討過程」については、委員会の議事録や配付資料で構成。総括のみ座長に執筆を依頼する。
- §4「ガイドラインの検討結果」については、検討中のガイドライン案を掲載する。
- §5「平成 23 年度の総括と今後の展望」については事務局が作成する。

(B)参考資料として掲載すべき資料に関して、事務局より各委員に対して提案が要請された。

③今後の予定について

(A)事務局より下記の点について説明された：

- 第 11 回合同検討会が 3 月 9 日 10 時から開催される。
- 来年度の活動方針についての検討の要請
- 今年度の第 5 回委員会開催の必要性についての検討の要請

(B)今年度は話題提供者を招聘しないことを決定した。

④ソフトウェア品質管理ガイドライン改訂案の検討

(A)以下の検討結果を踏まえて、横井委員が 2011 年版の記載を見直し、次回委員会にて再検討することとなった。

(i) 「ソフトウエア」ではなく「ソフトウェア」に用語を統一する。

(ii) CAD、CADe、CADx の概念や用語の使用法を下記のように整理する：

- ✓ CAD は行為（コンピュータ診断支援）
- ✓ CADe や CADx は、それぞれコンピュータにより検出及び診断を支援するソフ

トウェア

(iii) 「コンピュータ診断支援ソフトウェア（以降、CAD とも記す）」という表現を「コンピュータ診断支援（以降、CAD と略す）ソフトウェア」に変更する。文章中の他の箇所にある類似表現における、括弧の位置や“…とも記す”という表現についても同様に修正する。

⑤CADx に関する開発ガイドライン（案）の検討

(A) §3.2「画像に関する仕様および医師による診断情報」について、以下の検討結果を踏まえて、2011 年版の記載を見直し次回委員会にて再検討することとなった。

(i) (1)に記載の「入力画像の仕様」について、CADx に影響を与える因子の具体例（単時相 or 多時相など）を加筆する。

(ii) (3)に記載の「正解（ゴールデンスタンダード）」について

(ア)用語“ゴールデンスタンダード”を CADx の開発時に使用した教師データとして使用すると、未来永劫変わらない病理診断を意味するものと誤解を招く恐れがある。よって、本ガイドラインでは“ゴールデンスタンダード”を使用しない。

(イ)“客観性・公正性・再現性を有する診断結果を「正解」として用い、評価指標として採用する”という主旨で表現を修正する。

（ウ）上記の評価尺度を得るための方法の一例として、治験レベルのデータ収集義務を課すと CADx の開発コストを大きく押し上げる恐れがあるため、合議診断により「正解」を作成した医師の経験年数を明示する事でもよい。

(B) §3.3「開発指標の位置づけ」以降については次回委員会にて検討する。

⑥今後の予定

(A) 性能評価データの代替法（ファントム画像の使用）に関する検討を再委託していた小寺先生に報告していただくことになった。

(B) 第 5 回委員会を 2 月下旬までに開催する。小寺先生とのスケジュール調整結果を踏まえて、事務局が日程調整する。

(C) 来年度も本委員会を継続審議する。

3.1.5 第 5 回開発 WG 委員会

⑴ 開催日時: 平成 24 年 2 月 23 日（木）10:00～13:00

⑵ 配布資料

資料 5－1：第 4 回開発ＷＧ議事録（案）

資料 5－2：「コンピュータ診断支援装置の性能評価」ガイドライン 2011（案）

資料 5－3：次世代医療機器評価指標（薬食機発 1207 第 1 号）

資料 5－4：「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改訂案

資料 5－5：平成 23 年度 CAD 開発 WG 報告書（案）

⑶出席者

委員： 小畑 秀文、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、藤田 広志、森山 紀之、鴛田 栄二、古川 浩、諸岡 直樹

経済産業省：村上 一徳

医薬品医療機器総合機構：池田 潔

事務局：本間一弘、坂無英徳（産業技術総合研究所）

⑷ 議事概要

①名古屋大学に再委託した「臨床データ収集代替法に関する評価項目の抽出」に関する報告

小寺吉衛氏（名古屋大学医学部保健学科）より報告が行われた。

主な質疑応答やコメントは下記の通り：

(ア) ファントム利用の問題点と解決案（標準画像 DB の利用）について：

(A) ファントムの問題点：

- ファントムを用いた CAD 装置の評価に関する研究事例は見当たらない。
- ファントムにはモデル化された典型的な病変が埋め込まれるので、これを元に CAD 装置を評価すると良い結果が出過ぎる傾向がある。
- ファントムで得られた画像が、臨床画像と全く同等であることを証明することは、現時点では不可能である。
- ファントムを利用する場合は、その問題点を認識して使用する必要がある。

(B) 臨床データの代替として、ファントムよりも、スライス厚や画素のサイズなどを揃えた画像標準 DB を用いる方が有効と考える。

- 標準画像で CAD 装置の性能を評価しておけば、最高性能のモダリティで取得された特殊な画像など、他の条件で撮影された画像に対する性能も高い確度で推測可能である。

(イ) 標準画像 DB について：

(A) 懸念される問題点：

- 画像を収集している間にモダリティの性能が向上し、DB が完成する頃にはコンテンツが陳腐化する恐れがあるためモダリティの進化速度をしっかり予測して標準画像の仕様を決める必要がある。
- 収集されたデータを仕分けするために、膨大な人的コストが必要となる。
- 薬事申請時に、申請者自らが治験用データを収集する（従来どおりの）方法が現実的ではないか。

(B) 標準的な画像に対応する CAD 装置と装置固有の特殊な画像に特化した CAD 装置とを異なるルートで審査する制度があっても良い。

- 非公開の評価用 DB と公開される開発用 DB があると有用ではないか（DB を公正に管理する機関が必要）。
- 膨大なサイズの DB があれば、統計学的には治験そのものを行わなくてよくなる

と考える。

- 開発用(公開)DB と評価用(非公開)DB の適切な使い分けや膨大なサイズの DB を利用できる CAD 装置についてはこれらの方法により性能評価し、他の方法を必要とする装置については異なる方法で評価する、という考え方があっても良い。

(ウ) 今年度の報告書では、本再委託による検討結果報告を記載し、さらに本委員会としての意見（治験を行わずに CAD 装置の性能を評価するための枠組みの提言など）を盛り込む。

- 標準画像 DB を作る場合はどのような仕様にするか
- どの機関が予算化して、誰が管理すべきか、など

②開発ガイドラインの検討

(ア) §3.1「使用目的」について

- 修正意見なし

(イ) §3.2「適応範囲」について

- 修正意見なし

(ウ) §3.4「性能評価のための技術的指針」について

(A) CADx の定義変更について：

- 医学的に広く臨床で用いられている診断基準以外の情報を提示する機能は、CADx が具備すべき機能から除外すべきである。
- 「進行度」という用語は医学的には不適切（転移など全身の進行なのか、浸潤などの局所的な進行なのかが不明）である。

議論の結果、以下のように再定義した。

CADx の定義：画像を解析し、内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し、医学的に広く臨床で用いられている診断基準に基づく質的診断に関する情報を提供するソフトウェアあるいはそれを具備する装置

(B) CADe にも CADx にも当て嵌まらないクラスに属する製品の評価方法の記載については、ガイドラインの改訂や新しいガイドラインの策定などで対応するかどうかも含めて、来年度以降に議論する。

- CADe と CADx を合わせたものよりも広い概念として Decision Support が使われ始めている。

(C) 付録に移動することになった箇所にある一節「米国 FDA にて認可された CADx の製品はまだ無く」は誤解を招く恐れがあるので修正する。

(エ) §3.5「利用環境」について

- 装置に不具合が発生しないことを確認できれば、SOUP アイテム（OS、MS-Word, Excel、グラフィカルなソフトなど）を CADx 装置と一体化しても構わないと判断する。

(オ) §3.6「特記事項」について

- 特段の記載事項がないので、本節は削除する。

(カ) §3.7「安全性・品質管理」について

- CADx は CADe よりも医学的に踏み込んだ情報処理を行うが、工業製品としての構成（アーキテクチャ）において CADe と変わる所はないので、CADe と同等の安全性・品質管理で充分（ネットワークを介して、モダリティやデータベースと画像データを交換する場合も同様）である。

(キ) §3.8「禁忌事項・注意事項」について

- 特段の記載事項がないので、本節は削除する。

③次世代医療機器評価指標（薬食機発 1207 第 1 号）について：

- 記載内容に関する技術的な裏付けや詳細化の必要性について、事務局から各委員について検討を要請された。
- 必要ならば開発ガイドラインで解説文を追加するなどして対応する。
- JIRA と PMDA との勉強会で得られた成果を開発ガイドラインに反映させることも一案である。

④「CADx の性能評価」開発ガイドラインの公表時期について

- 来年度に開発ガイドライン化を目指して審議を継続する。
- 途中経過を本年度の報告書に掲載する。

⑤「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改訂（案）の検討

(ア) CADx 性能評価ガイドラインに関する検討において CADx の定義を再検討した結果に基づき、品質管理ガイドラインでも記載を再検討する必要がある。

(イ) 「CAD」は機能や行為を示す用語であることを踏まえ、CAD を行う装置を「CAD 装置」と表す（「装置」は、「ハードウェア」だけでなく「ソフトウェア」を含む場合もある）。

⑥その他

(ア) 合同検討会の日時や場所、事前参加登録の方法について、事務局より報告された。

(イ) 今年度の報告書について、作成方針の説明や執筆依頼が事務局より行われた。

(A) §3.2「再委託報告」は小寺氏に、§3.3「総括」は小畑座長に執筆を依頼する。

(B) 各委員に対して、本委員会からの提言として記載すべき事項の提案を依頼する。

(C) §4「ガイドラインの検討結果」に「基本的考え方」として、CADx 性能評価ガイドラインの内容を掲載する。

(D) CADx 品質管理ガイドラインについては今年度の議論をもって取り纏める。

3.2 再委託報告

3.2.1 報告の概要

臨床データ収集代替法に関する評価項目の抽出に関しては再委託として、名古屋大学医学部保健学科に研究班（班員：７名）を組織して検討を依頼した。

対象とするデータベースとしては、薬事審査申請において CAD 装置の性能評価を行う際に使

用するデータベースとした。検討の結果、対象となるデータベースについて、下記の提言がなされた。

* 電子ファントム[1]を用いることは困難である
* 臨床画像を用いるのがベストである
* 医用画像は多様であることから標準画像を考えるべきである
* DICOM の For processing だけでは不十分である

3.2.2 臨床画像データベースに関する提言

個体ファントム[2]と電子ファントムでは他の生体画像上に異常陰影を貼り付けて使用する。しかし、観察者実験では、医師は対象部位のみだけではなく、周辺の状況もよく見ている。

過去の文献を調査した結果、臨床画像とほぼ同等の評価を得た個体ファントムや電子ファントムがいくつか存在することを確認したが、これらを用いて CAD 装置の評価を行なっているものはほとんどなかった。画像のデータベースを用いて CAD 装置を評価するためには、その画像データベースが、対象となる疾患の様々な様相を、実際の疾患の分布と同じように提示しなければならない。個体ファントムや電子ファントムは、個々の疾患を模擬することはできても、多様な疾患の変化の様相をすべて再現することは非常に難しいことがわかる。このことから、個体ファントムや電子ファントムによる CAD 装置の評価のための画像データベースの作成は困難であり、データベースとしては臨床画像を集めることが最適であるとの結論にいたった。しかし、臨床画像のデータベースにはいくつか問題がある。

第１の問題は、対象となるそれぞれのモダリティで、対象となる疾患が必要な数だけ集まるかどうかである。

第２の問題は、医用画像は多様であることから、そのままでは CAD 装置の評価に用いることは難しいことである。臨床画像を集める方法については後ほど述べるとして、初めに医用画像の多様性について考察する。医用画像の多様性は、患者に起因する因子、コントラスト特性とそれに影響を与える因子、解像度とそれに影響を与える因子、ノイズ特性と被曝線量、ディジタル画像に関した因子などがある。

第３の問題として、CAD 装置開発企業のために、同じ臨床的な分布の特徴をもった開発用臨床標準画像データベースと評価用臨床標準画像データベースの二つを揃えねばならないことも挙げられる。

3.2.3 標準画像に関する提言

機器メーカが自社の装置の CAD ソフトウェアを開発する場合は、自社の装置の画像データを好きな時点で使用することができる。したがって、CAD ソフトウェアはその装置の画像のみで動けばよいことから、対象とする画像データベースも、そのメーカのもののみでよい。これに対して、CAD ソフトウェアを単独で開発する企業は、画像データを医療施設等から借りてくる必要が

[1] 電子ファントムは、腫瘍をガウス分布などで数学的に模擬することで作成する。また、CT 画像から切り出した実際の肺結節を二次元投影して作成することもある。いずれも、画像処理で胸部単純 X 線写真などに重ね合わせて挿入している。実際の肺結節陰影と見分けがつかないほど精巧な電子ファントムも開発されている。

[2] ポリエチレンビーズ、パラフィン、ナイロン、アクリル樹脂などの素材をもちいて、球体、半球体、円形などの形状にし、腫瘍を模したもの。観察者実験の結果、実際の肺結節と見分けがつかなかったとする研究報告もいくつかみられる。

ある。この時の画像の属性が問題となる。すなわち、CAD ソフトウェアは汎用性を持たなければならない。

DICOM で規定されたフォーマットの一つである For processing は画像処理用のフォーマットで、生データに近く、ノイズ除去処理が施されていないという特徴をもっているが、一般画像では、ディジタル特性曲線[3]の横軸が対数であるのか線形であるのか、ビット数、画素の大きさについての規定もない。また、CT 画像では、スライス厚、フィルタ関数などについても何も取り決めがない。このようなままでは、たとえ臨床画像を多数集めたとしても、CAD 装置の評価に使うことはできない。そこで、班としては、CAD 装置の評価に用いる画像として、標準画像というものを提言する。標準画像は、

* 医用画像の多様性に配慮した画像
* いくつかのメーカから集めた画像の特徴がわからないように処理した画像
* 画質は落とさない

という特徴を持っている。例として、ノイズ対策、グリッド[4]対策には高周波カットで対応する。また、コントラストも調整する。標準画像の仕様を策定する際は、モダリティの発展に伴って陳腐化しないように、5 年後、10 年後の技術動向について充分に予測・検討する必要がある。

3.2.4 結論

臨床画像は､それぞれの疾患を専門とする臨床施設に収集を依頼するのが望ましい｡班からは、臨床画像の収集とその処理について以下のような提言があった：

* 臨床画像の収集とデータベースの管理･維持に要する費用のための予算を公的機関が計上する
* 経済産業省あるいは厚生労働省の管轄下の委員会から､国内の有数の医療施設に画像の収集を依頼する
* 画像の標準化処理を行う
* 画像のリファレンス・スタンダード[5]を決定する
* 各画像ついて、その画像だけから正しい診断を下すことに関する難易度を決定する

これらの事柄を実施するにあたっては、データベースの収集と処理に経験のある団体、グループに依頼することが望ましい。

今後、できるだけ早い時期に、標準画像としての特徴を持つ臨床画像データベースを構築する必要があることを切に期待する。

---

[3] システムの入出力特性を表す曲線で、入力である横軸に照射線量（相対値でも良い）、出力である縦軸にディジタル値（ピクセル値、グレイ値等）をとる。横軸は線形あるいた対数の目盛を用いる。

[4] 散乱線除去用の器具。薄い板状のもので中に格子（グリッド）状に鉛等の箔が 1cm 当たり数十枚平行に並んでおり、真っ直ぐ入る直接線は通すが、斜めに入る散乱戦は鉛箔でストップさせる。検出器の直前に置く。

[5]正確には、画像に含まれる病変のリファレンス・スタンダード（reference standard：RS）のこと。RS は gold standard や truth とも呼ばれ、臨床研究において、その症例が間違いなく CAD 研究の対象となる疾患である、または間違いなく疾患ではない、ということを証明するための証拠のことであり、RS の決定が不明であったり、明確でない場合は、CAD 研究そのものの真偽が問われることになる。CAD 研究用の画像データベースに含まれる画像の RS の決定には、1) 手術または生検で得られた組織・細胞の病理所見； 2) 病理所見と臨床判断（経過観察）の組み合わせ； 3) 臨床判断のみ； 4) 上位の診断システムの結果(例えば、胸部単純 X 線像に対する CT 検査の所見)； 5) 専門医によるコンセンサス； 6) ファントム実験やシミュレーション信号など、既知のデータを用いる；の 6 種類の方法が挙げられる。悪性腫瘍の病変を対象として CAD を開発する場合には、すべての症例に関して病理所見で診断が確定していることが理想であるが、悪性が強く疑われない場合は、生検や手術なしで経過観察の臨床処置がとられる場合が多いので、病理所見と臨床判断との組み合わせで RS の決定が行われるのが一般的である。

詳細については、参考資料 3（再委託報告書）を参照すること。

3.3 総括

CAD 装置は異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するコンピュータ検出支援ソフトウェア（CADe：Computer-Aided Detection）と病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析して疾患の候補やその進行度あるいはリスク評価に関する情報を提供するコンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx：Computer-Aided Diagnosis）とに分けられる。昨年度は前者についての開発ガイドラインをまとめて報告したが、今年度は後者についての検討を進めた。

CADx に関しては現時点で国の認可を得て実際の臨床の場で用いられているものは日本では例が無く、欧米でも存在しないと思われる。CADx の審査基準も明確に定まっているといえる状況にもない。しかし研究は急速に進みつつあり、実用レベルに近い性能を持つシステムが着実に開発されつつあり、実用に供されるのは時間の問題と言って良い。当委員会としては、この研究開発の進展状況をもとに、CADx の実用化ができるだけ速やかに進むための環境整備が極めて重要であり、CADx が満たすべき基本的な条件を早めに具体的に提示する必要があるものと判断した。すなわち、CADx の開発に対して適切な指針となる開発ガイドラインを提示することにより、開発過程での無駄を省き、開発を促進させ、CAD 関係の産業育成に寄与できるものと判断した。未だ CADx に関する開発ガイドラインが制定された例は無く、最初の試みと言って良い。そのため、十分に議論を尽くせない部分も残り、最終案として纏める段階には至らなかったが、基本的考え方及びその中の骨格とも言える部分については纏めることが出来たといえる。これに関連して、先に定めたソフトウェア設計・開発管理ガイドラインを CADx にも適用できるように内容の一部を見直し、改定案として纏めた。

CAD の性能を評価するのに実際の臨床画像が用いられるが、その画像収集に多くの労力が費やされているのが現実である。上記の検討事項を議論する中で、実際の臨床画像収集の代替法に関しての検討も進めた。適切な代替法があれば、CAD のシステム開発を加速できる大きな利点があると判断されるが、代替データが実際の臨床画像に代わりうるものかどうかの評価が重要である。そこで、臨床データ収集代替法に関する評価項目の抽出に関しては再委託として、名古屋大学医学部保健学科に研究班（班員：７名）を組織して検討を依頼した。その結果、現状では実際の臨床画像に代わりうるものは無く、臨床画像を用いた標準画像データベースの構築の重要性が指摘された。

4. ガイドラインの検討結果

「コンピュータ診断支援装置の性能評価」の考え方

1. 使用目的

コンピュータ診断支援（Computer-Aided Diagnosis：以下 CAD）とは、X 線画像に代表される放射線画像をはじめとする医用画像に対して、コンピュータで定量的に解析された結果を提示し、「医師による診断」を支援することである。CAD の目的は、CAD 装置にて検出した病変部位の原画像にマーカなどを重畳表示し、医師の病変の見落としを減少させると共に、がん病巣の悪性度等の病変候補の特徴に関する定量的なデータを医師に示して診断を支援するものである。CAD 装置は、「異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するもの」と「病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析して疾患の候補やその進行度あるいはリスク評価に関する情報を提供するもの」に大別される。前者をコンピュータ検出支援ソフトウェア（CADe：Computer-Aided Detection）、後者をコンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx：Computer-Aided Diagnosis）と定義する。

本開発ガイドラインは、後者の CADx に対する安全性と性能を確保しつつ、科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に開発を行えるよう、必要な留意事項をまとめたものである。

2. 適応範囲

医療用ソフトウェアのうち装置に付随するものであって、以下に基づくものとする。

定義：コンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx (Computer-Aided Diagnosis)）
画像を解析し、内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し、医学的に広く臨床で用いられている診断基準に基づく質的診断に関する情報を提供するソフトウェアあるいはそれを具備する装置

用途：医師の診断を支援する。

3. CADx 評価のための技術的指針

3.1 システムの特性や仕様の明確化

開発する CADx の対象となるモダリティには、主要な医用画像診断装置である X 線診断装置、X 線 CT、核医学診断装置、MRI、超音波診断装置のみならず、臨床で医用画像を用いて診断を行う検査として内視鏡検査、サーモグラフィー、医用写真撮影、病理顕微鏡検査なども含まれる。さらには、将来的に臨床に用いられる可能性のある光イメージング、光超音波、分子イメージング検査など広い意味での医用画像を用いるモダリティも含まれる。対象部位は、前述のモダリティで検査された人体の部位で、一カ所の臓器のみならず多臓器も含みかつ時間的な次元の異なる画像を対象としてもかまわない。CADx においては、良悪性の判定のみならず、びまん性肺疾患

の鑑別診断のリストアップや疾患の程度の分類などもあり得るので同時に複数の疾患が対象となりうる。すなわち単一臓器・単一疾病の CADx から多臓器・疾病横断型の CADx まで様々な対象が想定される。

画像診断の分野では、様々な診断基準や診断ガイドラインを提唱した事例があるが、その中には適切な審査や査読を経ていないものも存在する。コンピュータ診断支援装置として、その安全性やソフトウェアとしての性能が妥当であったとしても、診断基準の医学的な認知がなければならないのは CADx として当然のことといえる。従って、CADx に採用する診断基準の妥当性の条件として以下に挙げる３つの要件のうち、最低でも１つを満たすべきである。

1) 日本国が公的学会ないし研究会に指定している団体すなわち、政府の諮問機関である日本学術会議の「日本学術会議協力学術研究団体」が策定した診断基準やガイドラインを採用すること。
2) 上記学会ないし研究会が、その妥当性を認定した診断基準やガイドラインを採用すること。[1]
3) 上記学会ないし研究会が発行する学会雑誌の原著論文あるいは、国際的に認知されている学会雑誌に発表された原著論文として査読を通じて、その妥当性が認められている診断基準やガイドラインを採用すること。

3.2 性能評価用データベース整備に関する技術的指針

(1) 機能の明確化

CADx が対象とする臓器や病状（疾患名、良悪性の判定、重症度等）を明記し、これに使用するモダリティ（検査機器の種類）や入力画像の仕様（経時画像、造影剤有無）について記述する。

(2) 撮影装置・撮影条件の特定

CADx が適用できる撮影装置及び撮影条件の範囲について記述する。

(3) 正解の明示

CADx の開発時において使用した画像の正解について明示する。具体的には病理診断結果、合理的な診断結果（客観性、再現性）等を記述する。

(4) 評価数及び感度、特異度等の明示

CADx の性能を科学的根拠に基づいた評価数で感度、特異度等を計算して明示する。

[1] 妥当性の認定とは、１）で定められた学会や研究会が認定してこれらの発行する学会誌や機関誌にて、その認定を明記すること。ガイドラインの緒言などにある各学会からの推薦文のみでは不十分であると考える。

3.3 性能評価のための技術的指針

(1) 入力画像データの仕様、標準化・規格化、装置の適用範囲

CADx が有する性能を正しく評価するために、入力となる医用画像データの収集条件（モダリティ、撮影時の測定パラメータなど)、画像の空間的な歪みや背景雑音に関して詳細なデータを分析し、また、画像の仕様（画素数、濃淡階調など）を規格化することが望まれる。この結果に基づいて、開発する CADx 装置に適用できる入力画像の範囲や仕様を定める必要がある。

(2) 性能評価のための医用画像データの収集

開発に際しては、CADx の性能評価のために、該当するモダリティによって収集された部位の医用画像データの利用が必須となる。このためには、以下の事項に留意することが必要である。

（ア）用いる医用画像データは、「臨床研究に関する倫理指針（平成 21 年 4 月 1 日、厚生労働省告示 415 号）」を遵守して収集されなければならない。但し、データの収集に際して、匿名化された医用画像データを、個人が特定できない形（連結不可能匿名化データ）として入手できる場合は、事後の個人の特定が通常は不可能であり、個人情報も保護されることから、また、疫学的検証における医療データの利用と同様の観点から、施設の倫理審査委員会の審議を経て、倫理指針の適用を除外できる（詳細は Appendix を参照すること)。

（イ）医用画像データの量（症例数）については、客観性のある性能評価に必要な量を確保すると共に、以下の点に偏りのないことを担保していることが求められる。

①症例の多様性（病変の大きさ、病変の位置、病期、悪性度、進行度など）
②良性や悪性などの分類対象の各クラスの症例数の割合など
③年齢又は年代

偏りのない画像データか否かの判断は、上記①、②、③に関する実際の臨床データと比較した場合に著しい偏りが無いことが基準となる。具体的には、収集した画像データが特定の医療施設における一定期間の患者データから成り、恣意的な取捨選択をしていない場合には偏りのない画像データとしてよい。

（ウ）性能評価に用いる画像データは以下に関して留意する必要がある。

１）開発した機器を製造販売承認申請する際に添付する性能試験に用いる医用画像データとして、機器の開発時に使用したものではなく、異なる医用画像データを用いなければならない。これは、開発時に使用した医用画像データを適用すると、そのデータに特化した処理方式の採用やパラメータ調整などが可能となり、正しい性能評価が実施できないことが危惧されるためである。

２）同一の医療施設でデータ収集を行う場合は、開発用と薬事申請用の臨床研究計画を別々の計画書とするか、期間を明示的に分けることが望ましい。また、異なる医療施設で実施することも一つの方法である。

３）企業側の品質マネジメントシステムの設計管理体制において、医用画像データを開発用と薬事申請用に分けて管理することが可能であれば、後者を非臨床試験の性能検査に用いることは可能である。この場合、承認申請時には、薬事申請用の画像データの保管期間、保管方法、匿名化されたデータと実際の臨床データの紐付けなどについて医療施設側との契約に基づいて管理されていることを示す必要がある。

(3) 臨床評価及び非臨床試験の考え方

（ア）臨床試験の必要性

1) 非臨床試験であることの妥当性

一般的には、CADx により検出・提示される病変候補などを臨床活用しようとする場合、その有効性や安全性は Retrospective Study（後向き調査）で評価可能である。よって、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が非臨床試験における性能試験により、科学的に立証することができる。

2) 上記以外に、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合には治験に相当する臨床試験の実施が必要となり、製造販売承認申請においては臨床試験の結果を添付する必要がある。

3) CADx の性能評価において、その性能評価に使用することのみを目的として、通常の診療では必要とされない撮像を追加する場合は、治験に該当する。

（イ）非臨床試験用データの収集

1) 性能評価に用いる医用画像データは、評価結果の信頼性の観点から臨床試験の実施の基準（GCP：Good Clinical Practice）に準拠した取り扱いとする。ここでいう GCP 準拠の範囲は、「臨床研究に関する倫理指針（平成 21 年 4 月 1 日、厚生労働省告示 415 号）」を準用する範囲を基本とする。例えば、データ収集及びデータ提供については、倫理審査委員会の承認を受け、被験者へのインフォームド・コンセントを行った上、収集を行い、匿名化されたデータを入手する。また、データの信頼性保証については、医療施設側での診療録、医用画像データ等は、薬事法で求められる適切な期間で保管する旨、医療施設側に確認しておく必要がある。ここでいう「適切な期間」とは、薬事法第 14 条の規定に基づき、試験結果の根拠となった資料は製造販売承認審査が完了するまでか、あるいは企業の品質マネジメントシステムで定めている設計管理記録の保管期間で、これらの期間を下回ってはならない。

2) 集団検診データの利用なども考えられるため、倫理審査委員会の承認があれば、被験者へのインフォームド・コンセントについては、被験者の個別同意ではなく包括同意でも可能である。すなわち、当該データの利用が上記「臨床研究における倫理指針」第４．１（２）②項に基づき「被験者から文書により同意を受ける方法によるインフォームド・コンセントを要しない」場合に該当すると倫理審査委員会が判

断した場合が、それに該当する。

3) CADx の場合、医師が診断した結果に対して画像解析により有効性を評価するので、診療録との関連づけは必要としない。このように、個人が特定できない形で医用画像データを入手できる場合（連結不可能匿名化）は、個人情報が保護されるため、疫学的検証における医療データの利用と同様の観点から、施設の倫理審査委員会の審議を経て、倫理指針の適用を除外できる（詳細は Appendix を参照すること）。但し、この場合も、製造販売業者の責任として、申請データの信頼性保証の義務を負う必要がある。

(4) CADx の基本的使用方法

CADx の基本的使用方法としては以下の２つが考えられる。

- 使用方法１：医師がまず読影した後に、CADx の検出結果を参考にして、医師が最終診断を行う。
- 使用方法２：CADx の検出結果を医師が読影の最初から参考にして、医師が最終診断を行う。

何れの場合も、医師と CADx 装置による二重読影を基本し、下記の性能評価が適用される。

(5) 性能評価の考え方

CADx の性能評価では、その出力タイプや使用目的に応じて適切な方法を採用する必要がある。以下ではまず、共通に成り立つ性能評価の考え方について述べ、その後、CADx の出力タイプ別、具体的には、１）良性や悪性などの２クラス分類の場合、２）肺のびまん性疾患のパターンなどの多クラス分類の場合のそれぞれについて性能評価法を説明する。表１に、これらに該当する具体例を幾つか示す。なお、腫瘍のサイズなどの特徴量、単一あるいは複数の特徴量から導かれる悪性度や進行度などの連続値、類似症例の検索結果などを出力するのみのソフトウェアは CADx には含まれない。悪性度などに対して閾値処理などによりクラス分類を行ない、その分類結果を出力するものを CADx とする。

（ア）性能評価の概要

- 上記の(4)に示した使用方法の如何に関わらず、CADx の支援の下で医師が診断を行った場合に、医師のみによる診断と比べて統計的に有意に診断精度が向上することを、上記(1)～(3)に示した信頼性のあるデータベースを利用して科学的に示さなければならない。また、その際、CADx の使用により待ち時間や読影時間が著しく増加するなどの明らかな不利益があってはならない。
- 疾病の種類や悪性度などのクラスの定義は、十分な学術的根拠に基づいていなければならず、学術的な根拠のない独自のクラスを設定し、それらを CADx の性能評価に用いてはならない。

表１　CADx の出力別の具体例

1) 良性や悪性などの２クラス分類の場合	2) 肺のびまん性疾患のパターンなどの多クラス分類の場合
良悪性鑑別	単一臓器の複数疾患の同時分類（肺のびまん性疾患のパターン分類など）
悪性か経過観察かの判定	良悪性鑑別＋経過観察
要精（生）検か検査不要かの判定	要精（生）検か検査不要かの判定＋経過観察
要精（生）検か経過観察かの判定	

（イ）CADx の出力別の性能評価法

1) ２クラス分類の場合（例：良悪性鑑別など）

ここでは、CADx の出力もその使用目的（＝医師の最終診断）も同じ２クラス分類の場合を想定する。

この場合の性能評価法としては、以下の分類率や ROC (Receiver Operatorating Characteristic; 受信者操作特性)による評価が代表的であるが、それ以外の方法を否定するものではない。CADx の有効性を示すことが目的であるから、それに適した評価方法を用いてよい。

<u>クラス分類率による評価</u>

２クラス分類の場合には下記の表の数値を用いる。なお、良悪性鑑別であっても、経過観察や判定保留などのクラス出力もある場合には、次の「２）多クラス分類の場合」に該当するので、そちらを参照のこと。

表２　２クラス分類の場合の性能評価

コンピュータ / 正解	クラス１（例：良性）	クラス２（例：悪性）	
クラス１（例：良性）	a	b	a+b
クラス２（例：悪性）	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

ここで正解は、病理診断結果や合理的な診断結果から導かれていなければならない。また「合理的」とは、客観性や再現性があることを指す。例えば、上位の検査（生体組織診断やその他の画像検査）で決定したもの、十分な経験を積んだ医師（１名もしくは複数名）が当該の画像で診断をしたもの、あるいはこれらにより総合的に判定したものなどがあり得る。ただし、検査によっては、様々な要因によって検査結果がばらついたり、バイアスが含まれたりすることがある。例えば、観察者間変

動の大きい画像検査の場合である。そのようなケースでは、複数の医師による診断結果の平均や合意などによりばらつきなどを小さくするか、あるいは、より精密な別の検査に置き換える必要がある。

２クラス分類の場合の性能評価は、この表中の数値から計算される以下の i)、 ii）の分類率のいずれかを用いて行うものとする。

i) クラスの平均正分類率＝(a＋d) / (a＋b＋c＋d)
ii) クラス１の正分類率＝a / (a＋b)、クラス２の正分類率＝ d / (c＋d)、
※ i)を用いるのは、原則として、各クラスの症例数がほぼ同数である場合に限る。数に偏りがある場合は ii)の二つの数値の組を用いること。ただし、非常に大きな数の偏りは、(2)の（イ）で述べた通り好ましくないため、問題の無い程度まで症例を収集して偏りを解消する必要がある。

上記の数値を用いた統計的検定法に関する注意事項について述べる。全ての検定は、統計学上の手続きを踏まえたもので無ければならない。例えば、正規分布のようなパラメトリックな分布を仮定する検定法の場合には、その仮定の正しさも別途示さなければならない。その上で、上記(1)～(3)に示した信頼性のあるデータベースを利用して、最低一人の医師が CADx による支援を受けた場合と受けていない場合について、上記のいずれかの数値に対して検定を行ない、支援を受けることで統計的に有意に（$p<0.05$）性能が向上することを確認する必要がある。なお、クラスごとの分類率にコスト（重み）を導入して再定義したり、統計的検定を実施したりする場合には、そのコストが臨床的・学術的に正当であることを、文献等で確認をした上で検定しなければならない。

<u>ROC 解析などによる評価</u>

上記と同様の目的のために、ROC (Receiver Operating Characteristics)解析などの評価方法を利用しても良い。ROC の軸には、上記の ii)を用い（1 から各クラスの正分類率を減じた値でも可）、有意水準も同じ値（$p<0.05$）を用いることとする。ただし、対象によっては、LROC（Localized response ROC）、FROC（Free response ROC）、AFROC（Alternative FROC）、およぶ JAFROC（Jackknife AFROC）などの他の評価法が適していることがある。その場合には、上記の分類率を適切な性能指標に置換して用いること。なお、統計的検定に関する注意事項は、上記の「クラス分類率による評価」の場合と同様であるので、そちらを参照すること。

2) 多クラス分類の場合（例：肺のびまん性疾患のパターン分類など）

ここでは、CADx の出力もその使用目的（＝医師の最終診断）も同じ多クラス分類の場合を想定する。

この場合の性能評価は、以下の分類率や ROC による評価が代表的な方法であるが、それ以外の評価方法を否定するものではない。CADx の有効性を示すことが目的であるから、それに適した評価方法を用いてよい。

クラス分類率による評価

多クラス分類の場合には下記の表の数値を用いる。

表３　多クラス分類の場合の性能評価

コンピュータ / 正解	クラス１	クラス２	…	クラスｎ	
クラス１	a_{11}	a_{21}	…	a_{n1}	$S_1=a_{11}+...+a_{n1}$
クラス２	a_{12}	a_{21}	…	a_{n1}	$S_2=a_{12}+...+a_{n2}$
⋮	⋮	⋮	⋱	⋮	
クラスｎ	a_{1n}	a_{21}	…	a_{n1}	$S_n=a_{1n}+...+a_{nn}$
	$S_1=a_{1n}+...+a_{1n}$	$S_1=a_{21}+...+a_{2n}$		$S_1=a_{n1}+...+a_{nn}$	$S= a_{11}+...+a_{nn}$

ここでの正解の定義は、2 クラスの場合と同じであるので、そちらを参照されたい。

多クラス分類の場合の性能評価は、この表中の数値から計算される以下の i)、 ii）の分類率のいずれかを用いて行うものとする。ただし、複数のクラスを一つにまとめたり、あるいは、一部のクラスのみに注目して評価を行う場合には、まず、クラスを一つにまとめたり限定することの臨床的妥当性を学術文献等により確認する必要がある。その後、再定義したクラスを用いて表を作成して評価を行うこと。

i) クラスの平均正分類率＝$(a_{11}+a_{22}+\ldots+a_{nn}) / S$

ii)クラス i（i＝1…n）の正分類率＝ a_{ii} / S_i

※ i)を用いるのは、原則として、各クラスの症例数がほぼ同数である場合に限り、数に偏りがある場合は ii) の数値の組を用いること。ただし、非常に大きな数の偏りは、（２）の（イ）で述べた通り好ましくないため、問題の無い程度まで症例を収集して偏りを解消する必要がある。

上記の数値を用いた統計的検定法に関する注意点は、「１）2 クラス分類の場合」と同様であるので、そちらを参照すること。

ROC 解析などによる評価

上記と同様の目的のために、全ての 2 クラスの組合せについて ROC (Receiver Operating Characteristics)解析を行うか、多クラス ROC（multiclass ROC）解析などの評価方法を利用しても良い。ROC の軸には、上記の ii)を用いることとする（1 から各クラスの正分類率を減じた値でも可）。その他の注意事項は上記の「１）2 クラス分類の場合」の「ROC 解析などによる評価」を参照のこと。

3) 性能評価のための読影実験における注意点

ここでは、CADx の有用性を統計的に証明する過程で行う読影実験についての注意点を述べる。

・評価実験では、少なくとも CADx を利用した場合としない場合についての 2 通りの読影実験を実施する必要がある。この時、同一医師群が同一症例群を用いて、CADx の利用無しと有りの 2 回の実験を短期間で行ってしまうと、症例に対する記憶が 2 回目の読影結果に影響を与える恐れがある。このように、評価結果にバイアスが混入する恐れのある読影実験は避けなければならない。

・CADx の利用により想定される不利益は全て記録し、その妥当性について評価する必要がある。例えば、CADx の出力の待ち時間や、CADx の出力を参照することで増加する読影時間である。これらを測定し、明らかな不利益が無いことを確認しなければならない。

・読影実験の再現性についても注意を払わなければならない。すなわち、第三者による追試によって同等の性能が得られるよう、必要なすべての実験条件を記録する必要がある。例えば、画像の仕様（解像度やサイズなど）、撮影条件（撮影パラメータや造影条件など）、対象疾病の種類や難易度、CADx を動作させたコンピュータ環境、CADx のパラメータや CADx の利用形態、CADx を利用した医師の読影経験や CADx に関する習熟度、その他必要なすべての情報である。また、これらの情報は、CADx の性能を提示する際に必ず一緒に開示できるように準備しておかなければならない。

(6) 臨床評価及び非臨床評価で使用するデータの条件

臨床評価及び非臨床評価で使用するデータセットに関しては、その数や 3.3.(2)（イ）に示す条件を満たしていることなど、性能評価に必要な項目を踏まえ科学的根拠に基づいて、その妥当性を示す必要がある。妥当性のあるデータセットであれば、１施設のみのデータであっても、技術的には十分な評価を可能とする。

3.4 利用環境

(1) 組み合わせるハードウェアとソフトウェア

CADx はハードウェアや他のソフトウェアと組合せて使用されることが想定される。IEC62304 はこの組み合わせの品質管理も含んだ規格であることから、この組み合わせの品質管理を行うために、開発及び保守サイクルの各プロセスの要求事項に適合した評価試験を実施し、結果を保管する。

1) 接続可能な画像診断装置の特定

接続可能な画像診断装置などの既承認医療機器を規定する。接続試験の結果において不具合を生じないことが接続の条件で、試験結果を添付することが望ましい。

①ソフトウェア実行環境の明確化

・ハードウェア環境の特定

組合せを許容するハードウェアの環境を詳細に規定する。CADx の動作を保証し、不具合の発生を誘発しないことが条件となる。また、動作を保証するための最低限の仕様を規定する。たとえば、CPU のクロック周波数、メモリ容量、ハードディスク容量、周辺機器、表示装置の仕様（空間分解能、時間的揺らぎ、幾何学的歪、色歪、画面サイズなど）。

・組み合わせるソフトウェアの特定

動作を保証する OS などの環境の詳細を規定する。

②機能の明確化

設計仕様書で網羅した要求事項に対して、次工程のアーキテクチャ設計やシステム試験の詳細計画が実施可能になるようにソフトウェアの機能をさらに展開し、その展開した機能単位でソフトウェア要求事項を記述する。具体的には、画像の受信、着目する特徴、特徴抽出の方法、統計解析の方法、出力方法など、開発、製造あるいは製造販売するソフトウェアが有する全ての機能を詳細に記述する。

③アーキテクチャ設計

下記に基づいてアーキテクチャを設計することが望ましい。

（ｉ）SOUP[2]アイテムへの対応

SOUP アイテム（開発過程が不明なソフトウェア）に対して以下のように対応することが望ましい。

・SOUP アイテムが要求するハードウェアおよびソフトウェアにおいて動作確認を行い、不具合が生じないことが確認された場合のみ、導入を検討することができる。

・SOUP アイテムが医療機器へ影響を与えることが想定される場合は、導入は不可とする。

(2) ネットワークセキュリティ

現時点において、薬事法制上、医療機器自身に要求されるセキュリティ基準は、制定されていない。しかし、厚生労働省からは、医療施設向けに「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン　第 4.1 版（平成 22 年 2 月）」が制定されており、医療施設の情報ネットワークに接続される医療機器においても、準用されることが医療施設から期待されている。そこで、CADx の開発・設計にあたっては、これを遵守する必要がある。

[2] IEC62304 用語および定義
開発過程が不明なソフトウェア（**S**oftware **O**f **U**nknown **P**rovenance）
既に開発されていて一般に利用できるが、医療機器に組み込むことを目的に開発したものではないソフトウェアアイテム（市販品（off-the-shelf）として知られているソフトウェア）または以前において開発されたソフトウェアでその開発プロセスに関する十分な記録が利用できないもの。

3.5 安全性・品質管理

現行の薬事法に規定される医療機器の定義に鑑み、CADx がソフトウェア単体でなく、ハードウェアも含む場合は、現状の製造販売承認申請と同等に扱われる。そこで、安全性・品質管理に関して、以下に記載する IEC 規格などに基づいて安全性や品質管理に関して試験を実施する必要がある。

（ア）一般的要求事項

ⅰ）電気的安全性、EMC

ⅱ）品質マネジメント

ⅲ）リスクマネジメント

参照：IEC60950-1、IEC 60601-1-2、ISO 13485、ISO 14971

（イ）推奨事項

医療機器としての法規上の要求事項としては、IEC13485 により品質マネジメントシステムが構築され、リスクマネジメントには ISO14971 が適用されていることが要求される。一方で、医療機器のソフトウェアのライフサイクルプロセスに関しては、IEC62304 :2006 (Medical device software - Software lifecycle processes)、IEC/TR80002-1 (Medical device software - Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software; 医療機器ソフトウェアー第 1 部：医療機器ソフトウェアへの ISO14971 の適用の手引き)が制定されている。

（ウ）その他

開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、（独）医薬品医療機器総合機構、あるいは厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談することを推奨する。

4. 関連資料（法令、通知、ガイドライン）

本開発ガイドラインに関連する関係法令、関連通知、ガイドラインなどを以下に記載する。

- ○ GCP 省令：「医療機器の臨床試験の実施基準に関する省令」、平成 21 年 3 月 31 日厚生労働省令第 68 号
- ○ 薬事法第 14 条(製造販売の承認)第 3 項（医療機器 GCP 省令の対象となる医療機器）
- ○ 薬事法第 80 条の 2(治験の取扱い)第 2 項（治験の届出を要する医療機器に関する規則）、第 3 項、4 項、5 項
- ○ 薬事法施行規則第 40 条(承認申請書に添付すべき資料等)第 1 項第 5 号
  五医療機器についての承認
  チ　臨床試験の試験成績に関する資料
  法第 14 条(製造販売の承認)第 3 項
- ○ 薬事法施行規則第 274 条（機械器具等に係る治験の届出を要する場合)
- ○ JIS C 60950-1（情報技術機器―安全性―第１部：一般要求事項）
- ○ JIS T 0601-1-2（医用電気機器　第１部：安全に関する一般的要求事項－第２節：副通則－電磁両立性－要求事項及び試験）
- ○ JIS Q 13485（医療機器―品質マネジメントシステム―規制目的のための要求事項）
- ○ JIS T 14971（医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用）
- ○「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（案）
- ○「コンピュータ検出支援装置の性能評価」開発ガイドライン 2010（案）
- ○「コンピュータ検出支援装置におけるソフトウェア品質管理」開発ガイドライン 2010（案）

コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理
開発ガイドライン 2011（案）

1. 使用目的

本開発ガイドラインは「コンピュータ検出支援ソフトウェア（CADe：Computer Aided Detection)」および「コンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx：Computer Aided Diagnosis）」装置の設計・開発管理の方法を示すことを目的とする。

CAD 装置の製品実現の本質はソフトウェアの設計・開発管理であることから、本ガイドラインは、医療機器に組み込まれている若しくは不可欠な部分となっているソフトウェアに関して、その開発及び保守について IEC にて規定される規格「IEC62304（Medical device software - Software life cycle processes：ソフトウェアライフサイクルプロセス）」を引用する。

CAD装置の中核をなすソフトウェアは、それ自体が医療機能を有し、ハードウェア環境にて動作するため、他の医療機器に組込まれたソフトウェアと比較して、ハードウェアや他のソフトウェアとの組み合わせのバリエーションが増大する。そのため、設計・開発管理及び安全に対するリスクが増大する可能性がある。本ガイドラインは、そのようなソフトウェア実行環境におけるCAD装置の設計・開発管理の方法を規定するものである。

2. 適用範囲

本ガイドラインは、以下に定義される 2 種類のコンピュータ診断支援（CAD）ソフトウェアの設計・開発管理に適用する。

【コンピュータ検出支援ソフトウェア：CADeの定義】

画像を解析し、内蔵する基準に基づいて異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するソフトウェア、あるいはそれを具備する装置。

用途：医師の診断を支援する。

【コンピュータ診断支援ソフトウェア：CADxの定義】

画像を解析し、内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し、医学的に広く臨床で用いられている診断基準に基づく質的診断に関する情報を提供するソフトウェア、あるいはそれを具備する装置

用途：医師の診断を支援する。

3. 設計・開発管理項目

CAD ソフトウェアの設計・開発管理項目は以下の２項目とする。

1) 解析アルゴリズム

CADe 及び CADx の中核をなす解析アルゴリズムの管理すべき設計要素の明確化と、その設計要素に対する IEC62304（Medical device software - Software life cycle processes）及び JIS Q 13485（医療機器に関する品質マネジメントシステム）の各プロセスの適用方法を規定する。

2) 組合せるハードウェアとソフトウェア

CAD ソフトウェアはハードウェアや他のソフトウェアと組合せて使用されることが想定される。そこで、この組み合わせについても考慮された規格である IEC62304 に基づいて設計・開発管理を行うために、開発及び保守サイクルの各プロセスの要求事項に適用した評価試験を実施し、結果を保管する。

4. 設計・開発管理項目の各プロセスへの適用方法

1) ソフトウェア安全クラス分類

CADソフトウェアは医師の診断を側面から支援するものである。ソフトウェアに起因する不具合が患者や操作者などの医療関係者に影響を及ぼすことは否定しきれないが、診断そのものは医師による行為であり、CADソフトウェアはソフトウェア安全クラス（Ａ、Ｂ又はＣ）[1]におけるクラスＢに相当すると考えられる。クラスに応じたIEC62304の一連の設計開発プロセスを実行する。

2) 設計開発プロセスへの適用

設計開発のプロセスにおいては IEC62304 及び JIS Q 13485 を適用する。

①製品に関連する要求事項の明確化（意図する用途）[2]

下記に基づいて製品に対する要求事項を明確化する事が望ましい。

ⅰ）意図する使用目的、使用方法を明確に規定する。この際、上記の CAD の定義から逸脱しないことを不可欠な条件とする。

例：病変と想定される部位の抽出（CADe の場合）

例：異常部位の良悪性の鑑別（CADx の場合）

ⅱ）解析対象の画像、適用部位、解析対象の病変の特定

CAD の対象とする画像の種類と仕様（画素数、階調など）、適用部位および解析対象病変を特定する。

例：マンモグラフィの乳がん所見のうち、腫瘤病変、石灰化病変、構築の乱れ、FAD（Focal Asymmetric Density 局所的非対称陰影）（CADe の場合）

例：甲状腺腫瘤の良悪性の鑑別、慢性肝炎の肝線維化の質的診断（CADx の場合）

ⅲ）意図する使用者　　例：医師 [3]

---

[1] IEC62304 4.3 a)
クラス A：負傷又は健康障害の可能性なし
クラス B：重傷の可能性なし
クラス C：死亡又は重傷の可能性あり

[2] 保守サイクルにおいては、“変更の要求事項の明確化”となる

[3] 但し、他職種による CAD 装置の操作を制限するものではない

ⅳ）意図する使用環境　例：医療機関、ソフトウェア実行環境

②設計開発の指針と要求仕様の明示

下記に基づいて設計開発の仕様書において、開発の指針や要求仕様を明示する事が望ましい。

ⅰ）必要な附属文書

設計開発の方針、設計開発の要求仕様の詳細を附属文書（添付文書、取扱説明書、サービスマニュアルなど）に記載する。

ⅱ）接続可能な画像診断装置の特定

接続可能な画像診断装置などの既承認医療機器を規定する。接続試験の結果において不具合を生じないことが接続の条件で、試験結果を添付することが望ましい。

ⅲ）ソフトウェア実行環境の明確化

・ハードウェア環境の特定

組合せを許容するハードウェアの環境を詳細に規定する。CAD 装置の動作を保証し、不具合の発生を誘発しないことが条件となる。また、動作を保証するための最低限の仕様を規定する。具体的には、CPU のクロック周波数、メモリ容量、ハードディスク容量、周辺機器、表示装置の仕様など。

・組合せるソフトウェアの特定

動作を保証する OS などの環境の詳細を規定する。

ⅳ）機能の明確化

設計仕様書で網羅した要求事項に対して、次工程のアーキテクチャ設計やシステム試験の詳細計画が実施可能になるようにソフトウェアの機能をさらに展開し、その展開した機能単位でソフトウェア要求事項を記述する。具体的には、画像の受信、着目する特徴、特徴抽出の方法、統計解析の方法、出力方法など、開発、製造あるいは製造販売するソフトウェアが有する全ての機能を詳細に記述する。

ⅴ）性能の明確化

・解析性能

設計仕様書で設定した解析性能に対し、システム試験の詳細計画が実施可能になるように、試験条件を詳細に記述する。

システム試験に使用する症例データベースを具体的に特定する。

意図する用途に見合う解析性能を設定する。

例：真陽性率及び偽陽性率（CADe の場合）

例：2 クラス分類又は多クラス分類の正分類率（CADx の場合）

・解析処理時間

設計仕様書で設定した解析処理時間に対し、システム試験の詳細計画が実施可能になるように、試験条件などを詳細に記述する。

・解析処理待ち時間

設計仕様書で設定した解析処理待ち時間に対し、システム試験の詳細計画が実施可能になるように、試験条件などを詳細に記述する。

③アーキテクチャ設計

下記に基づいてアーキテクチャを設計することが望ましい。

ⅰ）SOUP[4]アイテムへの対応

SOUP アイテム（開発過程が不明なソフトウェア）に対して以下のように対応することが望ましい。

・SOUP アイテムが要求するハードウェアおよびソフトウェアにおいて動作確認を行い、不具合が生じないことが確認された場合のみ、導入を検討することができる。

・SOUP アイテムが医療機器へ影響を与えることが想定される場合は、導入は不可とする。

ⅱ）解析対象の病変の限定

解析対象の病変の種類を限定し、これらを明示する。

例：マンモグラフィの乳がん所見のうち腫瘤病変、石灰化病変、構築の乱れ、FAD など（CADe の場合）

例：甲状腺腫瘤の良悪性の鑑別、慢性肝炎の肝線維化の質的診断（CADx の場合）

ⅲ）解析対象病変の特徴の明示

病変の特徴を明示する。

例：大きさ、濃度、辺縁部の特徴など（CADe、CADx）

ⅳ）解析対象病変の特徴量の明示

病変の特徴量を選定し、これらを明示する。

例：大きさ、濃度、辺縁部の特徴などを定量化する（CADe、CADx）

※ここで、病変の特徴量は、十分な経験を積んだ医師による診断が下されている画像データに適用した結果に基づいて決定されていることが望ましい。

ⅴ）解析対象の病変ごとに検出手法を明示する。

例：処理のフロー図で記述

---

[4] IEC62304 用語および定義

開発過程が不明なソフトウェア（Software Of Unknown Provenance）

既に開発されていて一般に利用できるが、医療機器に組み込むことを目的に開発したものではないソフトウェアアイテム（市販品（off-the-shelf）として知られているソフトウェア）または以前において開発されたソフトウェアでその開発プロセスに関する十分な記録が利用できないもの。

vi）解析アルゴリズムの明示

アルゴリズムを数学的に明示する。

例：輪郭抽出、領域分割、等、および具体的な処理手法（ニューラルネット、ウェーブレットなど）

vii）解析結果の出力方法の明示

例：円や四角で囲む、矢印、中心の位置など（CADe の場合）

例：異常部位の質的診断に関する情報をテキスト情報として出力する（CADx の場合）

④システム試験

ソフトウェア要求事項で設定した以下の検証を行なう。

ｉ）ソフトウェア実行環境の検証

前述した下記の２項目に対してシステム試験を実施する。

・ハードウェア環境

・組合せるソフトウェア

ii）機能的要求事項の検証

前述した機能的要求事項に対してシステム試験を実施する。

iii）性能的要求事項の検証

前述した下記の性能的要求事項に対してシステム試験を実施する。

・解析性能

・解析処理時間

・解析処理待ち時間

⑤リスクマネジメント

下記の項目に関してリスクを分析する。

ｉ）危険状態の一因となる潜在的原因の特定

- 合理的に予見可能な誤使用を把握する。

  例：ファーストリーディング、解析対象外の画像、非適用部位

- 同一の機器に存在する他のソフトウェアに起因する故障または予期せぬ不具合を把握する。
- ハードウェアの故障

ii）リスクコントロール手段のフィードバック

設計開発の仕様書及びソフトウェア要求事項に反映させる。

例：使用にあたっての注意喚起文書／ソフトウェアによる警告表示

⑥構成管理プロセス

ⅰ）組合わせるソフトウェア（SOUP アイテム含む）を識別する仕組みを確立する。

ⅱ）SOUP アイテムの特定

名称／製造業者／識別子（バージョンなど）

⑦設計開発の検証

システム試験で検証しなかった以下の項目に対して検証を行なう。

ⅰ）前述の「設計開発の指針と要求仕様」で設定した画像診断装置との接続の検証

ⅱ）前述の「設計開発の指針と要求仕様」で設定した附属文書への記載要求内容の検証

⑧設計開発の妥当性確認

CAD 装置を実際の使用環境で、又は使用環境を模擬した環境で使用し、顧客ニーズ（意図する用途）に対する妥当性確認を行なう。付属文書の妥当性も確認する。

5. 「コンピュータ検出支援ソフトウェア」及び「コンピュータ診断支援ソフトウェア」の設計開発の実施

1) 設計開発プロセスの実施

上記 4.で示した「設計・開発管理項目の各プロセスへの適用方法」を適用し、CAD の設計開発を IEC62304 の開発プロセスに基づき実施する。

2) 保守プロセスの実施

市場リリース後の保守サイクルにおいても、設計開発プロセス同様に上記 4.の「設計・開発管理項目の各プロセスへの適用方法」の項目を必要に応じ適用し、変更要求に対する設計変更開発を行なう。

6. 関連する規格及び参考資料

規格番号	名　　称
IEC62304	Medical device software - Software life cycle processes （医療機器ソフトウェアーソフトウェアライフサイクルプロセス）
JIS Q 13485	医療機器に関する品質マネジメントシステム
JIS T 14971	医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用

Appendix

補足資料：汎用ハードウェアで動作する医療用ソフトウェアの設計評価における技術的な裏付け（エビデンス）

本開発ガイドラインを遵守して設計開発及び保守サイクルを実施することで、組合わせる汎用ハードウェアやソフトウェアなどの動作環境の変化に強い堅牢な医療機器ソフトウェアの実現が可能になる。本項では、そのような医療機器ソフトウェアの設計評価における技術的な裏付け（エビデンス）について解説する。

1. 「医療機器の基本要件基準」への適合

すべての医療機器は「医療機器の基本要件基準」（厚生労働省告示第 122 号）への適合を示すことが求められる。これに対して、「医療機器の基本要件基準」に IEC62304 及び添付文書を適用して、CAD 装置の動作環境である汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組み合わせでの動作を保証する。

「医療機器の基本要件基準」		適用方法
第 9 条 **前文** （※注１）	（組み合わせの安全性及び性能の保証） 医療機器が、他の医療機器又は体外診断薬又は装置と組合せて使用される場合、接続系を含めたすべての組み合わせは、安全であり、各医療機器又は体外診断薬が持つ性能が損なわれないようにしなければならない。組み合わされる場合、使用上の制限事項は、直接表示するか添付文書に明示しておかなければならない。	組合せる汎用ハードウェアと他のソフトウェアを含めた安全性と性能の保証 **⇒IEC62304 適用**
第 12 条	（能動型医療機器に対する配慮） 電子プログラムシステムを内蔵した医療機器は、ソフトウェアを含めて、その使用目的に照らし、これらのシステムの再現性、信頼性及び性能が確保されるよう設計されていなければならない。また、システムに一つでも故障が発生した場合、実行可能な限り、当該故障から派生する危険性を適切に除去又は軽減できるよう、適切な手段が講じられていなければならない。	ソフトウェアの設計開発とリスクコントロールの要求 **⇒IEC62304 適用**
第 16 条 **前文** （※注１）	（ラベリング） 使用者には、使用者の訓練及び知識の程度を考慮し、製造業者・製造販売業者名、安全な使用法及び医療機器又は体外診断薬の意図した性能を確認するために必要な情報が提供されなければならない。この情報は、容易に理解できるものでなければならない。	組合せ可能な汎用ハードウェアと他のソフトウェアの指定 **⇒添付文書等に記載** ※注２

※注１：第 9 条前文及び第 16 条前文は元となる GHTF の基本要件基準には存在するが、日本の「医療機器の基本要件基準」には存在しない。しかしながら、薬食機発第 0331012 号にて実質の適用が示唆されており、実際に認証基準や承認基準において適用運用がなされている。いずれの条項も医療機器ソフトウェアの品質保証において重要な要件である。

※注２：工場出荷時に汎用ハードウェアや他のソフトウェアと組合せて出荷する場合は添付文書等での情報提供は不要。

2. IEC62304 適合のエビデンス

CAD ソフトウェアの開発者は、CAD ソフトウェアが「医療機器の基本要件基準」の第 9 条前文と第 12 条に適用した IEC62304 に適合することを示さなければならない。IEC62304 は「適合性の判断は次の要求内容を総合評価して判断する」と規定している。

・リスクマネジメントファイルを含むこの規格が要求するすべての文書の調査

・ソフトウェア安全クラスに要求されるプロセス、アクティビティ及びタスクが適切に運用されているか？

具体的には、次のことに留意して適合を示すエビデンス文書を作成する。エビデンス文書はソフトウェアの設計開発において使用する手順書と記録文書（設計ドキュメントとレビュー議事録等）からなる。

・IEC62304 の各箇条が要求する文書が存在するか？

・IEC62304 の各箇条が要求する内容が上記の文書に盛り込まれているか？

・各文書間の案件のつながり（トレーサビリティ）があるか？

3. IEC62304 適合性検証レポート

IEC62304の各箇条と複数のエビデンス文書（記録文書と手順書）を関係付けた検証レポートを作成して、IEC62304への適合を示す。以下にそのテンプレートを示す。

IEC62304適合性検証レポート

■ソフトウェアアイテム名　:XXX計測ソフト　　■ソフトウェアコード　　:YYYYYY

■ソフトウェアバージョン　:第1版　　■ソフトウェア安全クラス　: B

要求項目	判定	エビデンス文書番号			
4. 一般的要求事項					
4.1 品質マネジメントシステム	合格	AAA（QMSの品質マニュアル＆要領類又はQMS認証書）			
4.2 リスクマネジメント	合格	BBB（RM実施手順書）			
4.3 ソフトウェア安全クラス	合格	CCC（RMファイル）のxx			
5. ソフトウェア開発プロセス					
5.1 ソフトウェア開発計画（planning）					
5.1.1 ソフトウェア開発計画（plan）	合格	DDD（ｿﾌﾄｳｪｱ開発手順書）のxx	A	B	C
⋮	⋮	⋮		⋮	
5.1.4 ソフトウェア開発規格・方法・ツールの計画	非適用	安全クラスCの要求事項のため			C
5.1.5 ソフトウェア結合及び結合試験計画	合格	DDD（ｿﾌﾄｳｪｱ開発手順書）のxx		B	C
⋮	⋮	⋮		⋮	
5.2 ソフトウェア要求事項分析					
5.2.1 システム要求事項からのソフトウェア要求事項の定義及び文書化	合格	EEE(ソフトウェア要求仕様書)	A	B	C
⋮	⋮	⋮		⋮	

要求項目欄は、IEC62304の細分箇条を安全クラスが設定されている単位で列記する

4. 汎用ハードウェアの選定条件

添付文書等で指定される PC やモニタ等の汎用ハードウェアは医療機器ではないことが多くあり、原則、アプリケーションソフトウェアの製造業者の製造管理を経ずにユーザ先に納入される可能性が高い。そのため、汎用ハードウェアの量産時の継続的な設計及び製造品質は汎用ハードウェアのメーカの品質保証に委ねることになる。従って、CAD ソフトウェアの開発者は指定した汎用ハードウェアの量産時の品質・安全性を担保するために次のことを条件に入れて選定する。もちろん、医療機器の QMS（ISO13485）や安全規格（JIST0601-1）への適合であっても問題はない。

【PC やモニタ等の汎用ハードウェアの品質・安全性に係る選定条件】

・情報機器の QMS（ISO9001）認証を取得したメーカ

・情報機器の安全規格（JISC6950-1）認証を取得した製品

5. 平成 23 年度の総括

国内の専門家 14 名で構成する開発ワーキンググループを組織し、CADx（コンピュータ診断支援ソフトウェア）に対する開発において不可欠な性能などの評価方法を検討した。また、「性能評価用データの仕様」は当該分野を専門とする名古屋大学医学部保健学科へ検討を委託した。開発ワーキンググループでは、種々の観点から審議し、その結果を「考え方」としてまとめた。これらの内容に関しては、さらに詳細な検討を行った上で開発ガイドラインを策定することとした。

また、昨年度において纏めた「ソフトウェア設計・開発管理」に関する開発ガイドラインを CADx へも適用できるように開発ガイドラインを改訂した。

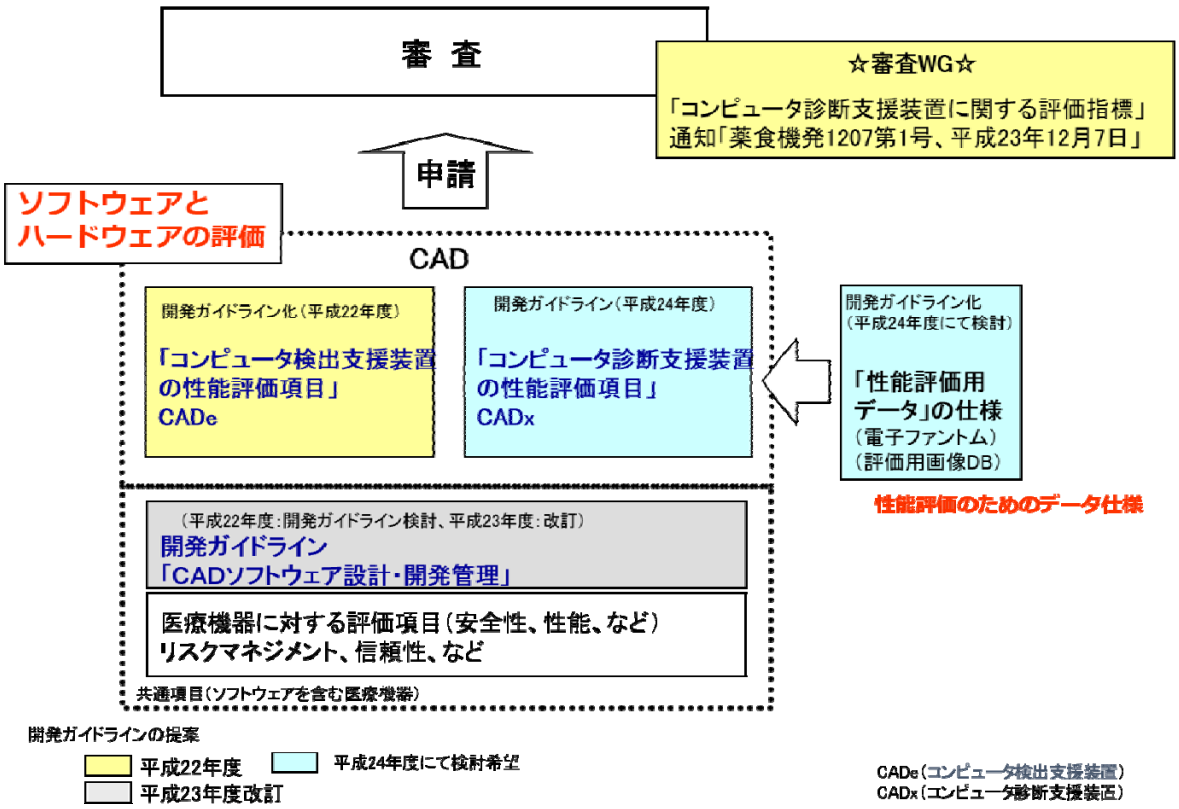
参考資料

参考資料 1：CAD に対する開発ガイドラインと評価指標（全体図）
参考資料 2：評価指標
参考資料 3：再委託報告書
参考資料 4：関連資料

参考資料 1

CAD に対する開発ガイドラインと評価指標（全体図）

ソフトウェアを主体としたCAD装置に対するガイドライン・評価指標



参考資料 2

コンピュータ診断支援装置に関する評価指標

参考資料 3

再委託報告書

参考資料 4

関連資料

1. Medical Devices; Medical Device Data Systems [Docket No. FDA-2008-N-0106]
   URL: http://www.aami.org/hottopics/mdds/FDA/2011_02_15_FederalRegister.pdf

2. Identifying an MDDS
   URL:http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/GeneralHospitalDevicesandSupplies/MedicalDeviceDataSystems/ucm251906.htm

3. Quality System (QS) Regulation/Medical Device Good Manufacturing Practices
   URL:http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/QualitySystemsRegulations/default.htm

4. iEC-TC62-Scope
   URL:http://www.iec.ch/dyn/www/f?p=103:7:0::::FSP_ORG_ID,FSP_LANG_ID:1245,25

5. 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン　第 4.1 版
   （平成 22 年 2 月厚生労働省）

この報告書は、平成２３年度に独立行政法人　産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

－ 禁無断転載 －

平成２３年度　戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）
画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）
開発ＷＧ報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関１－３－１
経済産業省商務情報政策局 ヘルスケア産業課
医療・福祉機器産業室
TEL：03-3501-1562
FAX：03-3501-0315
URL：http://www.meti.go.jp/

発行

〒305-8564
茨城県つくば市東１－１－１
独立行政法人　産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX：029-861-7840
E-Mail：human-ws@m.aist.go.jp